

Posicionamento do Comitê de
Oncogenética da Sociedade
Brasileira de Genética Médica
e Genômica

**SOBRE O USO DE
ESCORES DE RISCO
POLIGÊNICO PARA
ESTRATIFICAÇÃO
DE RISCO PARA
CÂNCER DE
MAMA EM MULHERES
BRASILEIRAS.**

Posicionamento da Sociedade Brasileira de Genética Médica sobre o Uso de Escores de Risco Poligênico para Estratificação de Risco para Câncer de Mama em Mulheres Brasileiras.

A Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica (SBGM) manifesta sua preocupação diante da comercialização de testes genéticos para a estratificação de risco para câncer de mama com base em escores de risco poligênico. Embora os escores poligênicos representem uma ferramenta promissora no campo da medicina de precisão, a aplicação desses testes na prática clínica ainda carece de evidências científicas robustas que justifiquem sua utilização como base para decisões clínicas. Neste momento, não existem evidências científicas suficientes que possam apoiar o uso de escores de risco poligênico para a tomada de decisões na prática clínica, incluindo mudanças de conduta em relação ao benefício de vigilância intensificada ou cirurgia redutoras de risco. Para esclarecer as principais questões relacionadas ao uso de escores de risco poligênico, a SBGM apresenta, a seguir, respostas a dúvidas frequentes sobre sua aplicabilidade e limitações no contexto clínico.

O que são escores de risco poligênicos?

Os escores de risco poligênicos (PRS, do inglês *polygenic risk scores*) são ferramentas que podem ser utilizadas para estimar o risco genético de um indivíduo desenvolver determinadas doenças multifatoriais ou manifestar fenótipos específicos (conjunto de características resultante da interação genética de um indivíduo e o ambiente). Esses escores baseiam-se em variantes genéticas comuns que, individualmente, têm um impacto pequeno no risco de desenvolver doenças. Essas variantes são usualmente encontradas em posições polimórficas do DNA, conhecidas como polimorfismos de nucleotídeo único (SNP, do inglês *single-nucleotide polymorphism*), que podem apresentar diferentes alelos. Aqueles alelos que estão associados a doenças podem ser considerados alelos de risco. Como cada pessoa pode carregar múltiplos alelos de risco (e também alelos de proteção), a combinação dessas variantes em um único escore permitiria identificar indivíduos com maior ou menor probabilidade de desenvolver uma condição específica. Esse método considera o efeito acumulado de dezenas, centenas ou até milhares de variantes genéticas, fornecendo uma estimativa quantitativa do risco genético de desenvolver determinada doença¹.

Como os escores de risco poligênico são desenvolvidos?

Escores de risco poligênicos incluem, classicamente, variantes genéticas comuns identificadas em determinada população por meio de grandes estudos de associação genômica (GWAS, do inglês *genome-wide association studies*). Esses estudos comparam indivíduos com e sem o fenótipo de interesse, controlando fatores como ancestralidade, sexo e idade, para identificar variantes genéticas (alelos) que ocorrem com maior frequência nos indivíduos com a doença ou o fenótipo. A partir dos alelos de risco identificados em estudos de GWAS, modelos matemáticos combinam o risco de múltiplos alelos (de dezenas a milhões) para estratificar o risco genético para uma determinada população. O resultado é expresso como um valor contínuo, permitindo classificar os indivíduos em relação à média populacional. Em termos gerais, quanto maior o escore poligênico de uma pessoa, maior será o risco estimado de desenvolver a doença, quando comparado ao risco médio estimado da população. Assim, os escores refletem as características genéticas e epidemiológicas da população analisada.

A ancestralidade genética influencia o risco poligênico?

Historicamente, estudos de associação genômica incluíram desproporcionalmente indivíduos de ancestralidade europeia. Como a frequência dos alelos e dos haplótipos (conjuntos de alelos de locos adjacentes, que fazem parte do mesmo cromossomo, e que são geralmente herdados como uma unidade) pode variar entre diferentes populações, múltiplos estudos mostram que a transferência desses escores para populações de diferentes ancestralidades, ou miscigenadas, leva a uma redução da acurácia dos escores de risco poligênicos². No Brasil, a miscigenação entre indivíduos africanos, europeus e povos originários apresenta um desafio único, e dados sobre a aplicabilidade de escores derivados de população europeia ainda são iniciais.

Escores de risco poligênico podem ajudar a identificar mulheres com risco aumentado de câncer de mama?

O câncer de mama é uma doença multifatorial para a qual diversos fatores de risco já foram identificados. Além dos fatores hormonais, reprodutivos e relacionados a estilo de vida, variantes germinativas raras em genes de alta e moderada penetrância (como *BRCA1* e *BRCA2*) estão presentes em cerca de 10% das mulheres com câncer de mama. No entanto, variantes genéticas comuns também contribuem com o risco genético de desenvolver câncer de mama. Essas variantes, quando combinadas em escores de risco poligênicos, podem identificar mulheres com risco aumentado de desenvolver neoplasias mamárias^{3,4}.

É importante destacar que, mesmo nesse cenário, escores elevados não identificam todas as mulheres que irão desenvolver câncer de mama e escores baixos não excluem a possibilidade da doença. Essas limitações são refletidas pela acurácia dos escores, comumente avaliada pela área sob a curva (do inglês, *area under the curve*, AUC).

um valor de AUC de 0,50 indica que o modelo é equivalente ao acaso (ou seja, equivale ao valor discriminatório de jogar uma moeda e acertar cara ou coroa). Enquanto um modelo ideal teria um valor de AUC de 1,00. Os melhores escores de risco poligênico para câncer de mama, desenvolvidos com base em população caucasiana com ancestralidade europeia, apresentam um valor de AUC em torno de 0,50-0,65 quando usados de forma isolada para estratificação de risco⁵, ou seja, um poder discriminatório que varia de nulo a no máximo moderado, que pode ser aplicável a pessoas com a forma multifatorial da doença, havendo ainda menos evidências quanto à sua aplicabilidade em pessoas que já tenham uma variante patogênica germinativa identificada (seja ela de moderada ou alta penetrância). Além disso, para maior precisão na comunicação do risco estimado por PRS, recomenda-se reportar o risco absoluto de desenvolver a doença em vez de classificações como "baixo", "moderado" ou "alto", que podem variar de acordo com a diretriz utilizada. Por exemplo, a informação de um risco absoluto estimado de 20% de desenvolver câncer de mama até os 80 anos, calculado a partir de um PRS, é mais informativo do que uma classificação de "risco moderado"^{1,6}.

Finalmente, no Brasil, a avaliação de escores de risco poligênico para câncer de mama foi reportada por um estudo e uma publicação não revisada por pares^{7,8}. A validação analítica dos PRS em brasileiros enfrenta desafios únicos devido à alta miscigenação genética, ressaltando a importância de adaptações específicas ao contexto local para melhorar a precisão preditiva e minimizar vieses.

É recomendada a utilização de escores de risco poligênico para o manejo clínico de mulheres com ou sem câncer de mama, para direcionar estratégias de rastreamento, prevenção ou tratamento da doença?

O uso de escores de risco poligênico para câncer de mama para tomada de decisões clínicas não é recomendado no momento por sociedades internacionais devido a falta de evidência científica quanto a utilidade clínica dessa ferramenta⁶. Isso ocorre pois, mesmo com a possibilidade de identificar mulheres com risco estimado elevado da doença, não há evidência de que a incorporação dessa informação no cuidado com a saúde traga benefícios para as pacientes.

Diversos estudos prospectivos randomizados estão em andamento para avaliar a eficácia do uso de escores de risco poligênico para câncer de mama para a tomada de decisões clínicas, incluindo os estudos: Wisdom (ClinicalTrials.gov identifier: **NCT02620852**) e **eMERGE** nos Estados Unidos, MyPeBS (ClinicalTrials.gov identifier: **NCT03672331**) na Europa, e o **PERSPECTIVE I&I** no Canadá. Por todos os motivos anteriormente expostos, a Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica não recomenda o uso de escores de risco poligênicos para orientar o manejo clínico de risco de câncer de mama em mulheres, neste momento.

Quais os possíveis riscos da aplicação clínica de escores de risco poligênicos para câncer de mama na população brasileira neste momento?

A utilização de escores de risco poligênicos na prática clínica com os dados disponíveis no momento (ou na falta de dados robustos sobre a ferramenta) pode levar o profissional de saúde a superestimar ou subestimar os riscos de uma mulher desenvolver câncer de mama. Atualmente, não há evidência científica que suporte a mudança de conduta clínica baseada no resultado de escores de risco poligênicos na nossa população. Este cenário não é único no Brasil, sendo a preocupação e a recomendação de cautela comum a vários países.

Considerações finais

Dada a atual falta de evidências científicas robustas e os desafios relacionados à aplicabilidade e precisão dos escores de risco poligênico em populações geneticamente diversas, como a brasileira, a SBGM reforça que o seu uso na prática clínica é prematuro, e contraria a prática da medicina baseada em evidências, devendo, nesse momento, ser restrito a contextos de pesquisa.

Referências:

1. Choi, S. W., Mak, T. S. H. & O'Reilly, P. F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses. *Nat. Protoc.* 15, 2759–2772 (2020).
2. Martin, A. R. et al. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat. Genet.* 51, 584–591 (2019).
3. Mavaddat, N. et al. Polygenic Risk Scores for Prediction of Breast Cancer and Breast Cancer Subtypes. *Am. J. Hum. Genet.* 104, 21–34 (2019).
4. Zhang, H. et al. Genome-wide association study identifies 32 novel breast cancer susceptibility loci from overall and subtype-specific analyses. *Nat. Genet.* 52, 572–581(2020).

5. Mbuya-Bienge, C. et al. A Systematic Review and Critical Assessment of Breast Cancer Risk Prediction Tools Incorporating a Polygenic Risk Score for the General Population. *Cancers* 15, (2023).

6. Abu-El-Haija, A. et al. The clinical application of polygenic risk scores: A points to consider statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 25, 100803 (2023).

7. Rius, F. E. et al. A Breast Cancer Polygenic Risk Score Validation in 15,490 Brazilians using Exome Sequencing. Preprint at <https://doi.org/10.1101/2024.04.21.24306089> (2024).

8. Barreiro, R. A. S. et al. Assessing the Risk Stratification of Breast Cancer Polygenic Risk Scores in a Brazilian Cohort. *J. Mol. Diagn.* 0, (2024).